KLINISCH–EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT EINEM OVULATIONSHEMMER AUS DER ZWEIPHASENREIHE

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Dirk Borggräfe

Saarbrücken

1972

Aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg - Saar

(Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg)

KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT EINEM OVULATIONSHEMMER AUS DER ZWEIPHASENREIHE

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Dirk Borggräfe

geb. am 17. 12. 1941 in Schwerte

Dekan: Prof. Dr. H. Kulenkampff

Referent: Prof. Dr. W. Rindt

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 2. Juni 1972 abgelegt

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 3

II. Themastellung 7

II. Untersuchungsgut und Methodik 8

IV. Ergebnisse 14

V. Diskussion 28

VI. Zusammenfassung 32

VII. Literaturverzeichnis 34

I. Einleitung

Die Entwicklung der ovulationshemmenden Substanzen begann, als HABERLANDT (10) 1921 die Ovarien schwangerer Versuchstiere - also Ovarien mit hohem Progesterongehalt - Tieren der gleichen Spezies transplantierte und dadurch eine temporäre Ovulationshemmung erreichte.

Im Jahre 1944 konnten BICKENBACH und PAULIKOVICS (1) durch intramuskuläre Injektion von 20 mg Progesteron/die vom 7. bis 21. Zyklustag bei der Frau eine temporäre Sterilisation erzielen, während PINCUS (20) 1956 dazu bei oraler Verabreichung eine tägliche Dosis von 300 mg benötigte. Diese Ergebnisse waren jedoch in der Praxis zur hormonalen Ovulationsunterdrückung kaum verwertbar, da einmal die erheblichen Kosten dieser hohen Progesterondosen eine Rolle spielten. Zum andern kam es nach ausschließlicher Verabreichung von Progesteron über mehrere Zyklen zu einem gehäuften Auftreten von Durchbruchsblutungen; außerdem wurden vermehrt Atrophien der Uterusschleimhaut beobachtet.

Die Suche nach Substanzen, die zwar genau so sicher wie die reinen Progesterongaben eine Ovulation verhindern, das Zyklusgeschehen jedoch physiologischer beeinflussen sollten, führte schließlich zur Entwicklung von Präparaten, die neben dem Gestagenanteil eine - ebenfalls oral applizierbare - Östrogenkomponente enthielten. Neben der gewünschten Proliferationswirkung auf das Endometrium besitzt dieser Östrogenzusatz auch eine gonadotropinhemmende Wirkung, so daß man die hohe Gestagendosis, ein Problem bei der vorherigen reinen Progesterontherapie, dadurch erheblich reduzieren konnte.

Erste Erfolge in größerem Umfange hatte PINCUS (21) 1959 mit dem Präparat ENOVID (Searle, Chicago), eine Kombination von Norethinodrel und Mestranol. Im letzten Jahrzehnt zeigte sich, daß vor allem die Derivate des 19-Nortestosterons und des Progesterons eine besonders antigonadotrope Wirkung besitzen. Als Östrogenkomponente kommen in den Kombinationspräparaten zur hormonalen Ovulationshemmung vor allem die beiden Östradiolabkömmlinge 17α-Äthinylöstradiol und Mestranol zur Anwendung, als Gestagenkomponente z.B. Norethinodrel, Lynestrenol, Ethinodioldiazetat, Norethisteronacetat bzw. Medroxyprogesteronacetat, Chlormadinonacetat, Megestrolacetat.

Neben der von PINCUS (21) entwickelten Einphasentherapie, über deren Wirksamkeit und Nebenwirkungen eine Reihe von Publikationen erschienen sind (DÖRING (3), HALLER (11), HEINEN (13), HEINEN (15), HEINEN (16), RICHTER und SCHREINER (25) und TENHAEFF (30)), steht die von GOLDZIEHER (6, 7, 8) inaugurierte sogenannte Zweiphasentherapie zur Ovulationshemmung zur Verfügung. Während bei der Einphasenmethode ab 5. Zyklustag ein Gemisch von Östrogen und Gestagen kontinuierlich über etwa 20 Tage verabreicht wird, beginnt die Zweiphasentherapie mit einer reinen Östrogen-Applikation bis zum 19. Zyklustag. In den darauffolgenden 5 Behandlungstagen kommt eine Östrogen-Gestagen-Kombination zur Anwendung. Die Dauer der Östrogenphase bzw. der Östrogen-Gestagen-Phase kann variiert werden und zwar so, daß die zusätzliche Gestagenverabreichung bereits vor Zyklusmitte einsetzt. Eine weitere Modifikation dieser Zweiphasentherapie besteht darin, daß man vom 5. Zyklustag an zu dem Östrogen eine minimale Dosis an Gestagenen gibt, wobei dann gegen Zyklusmitte bis Zyklusende der Gestagenanteil erhöht wird. Diese modifizierte Zweiphasentherapie schließt in einem gewissen Sinn eine Lücke zwischen Einpha-

sen- und ursprünglicher Zweiphasentherapie. Vor- und Nachteile beider Anwendungsarten sowie die sich daraus ergebenden Indikationen wurden von verschiedenen Autoren diskutiert (GOLDZIEHER (9), HALLER (11), HEINEN (14), McBRIDE (17), PEETERS (19), POLLER (22), POTTS (23), RICE-WRAY (24), SCHMIDT u. a. (27), SPAIN (28), SPELLACY (29), WAMSTEKER (31)).

II. Themastellung

In der vorliegenden Arbeit werden klinisch-experimentelle Ergebnisse über die Behandlung mit dem Zweiphasenpräparat GESTADYDRAL 5 (Fa. Hoffmann-La Roche, Basel) wiedergegeben, das nach der ursprünglich von GOLDZIEHER publizierten Zweiphasenmethode verabreicht wurde. Bei der klinischen Prüfung von Gestadydral 5 an dem Patientengut der Univ.-Frauenklinik Homburg-Saar sollte dabei neben der kontrazeptiven Sicherheit vor allem die klinische Wirksamkeit bei gynäkologischen Indikationen sowie die Häufigkeit von Nebenwirkungen untersucht werden.

III. Untersuchungsgut und Methodik

Bei der von uns getesteten ovulationshemmenden Substanz Gestadydral 5 aus der Reihe der Zweiphasenpräparate ging man von dem Grundsatz aus, zur Verhinderung etwaiger Nebenwirkungen mit möglichst geringen Hormondosen auszukommen. So enthielt die vom 5. bis 20. Zyklustag einzunehmende Östrogenpille nur 75 µg 17α-Äthinylöstradiol, die vom 21. bis 25. Zyklustag zu nehmende Tablette zusätzlich 5 mg Duphaston (6-dehydroretroprogesteron). Die vereinfachte Strukturformel dieser beiden Substanzen wird in der Abb. 1 veranschaulicht.

Den vorher geschilderten Einnahmemodus von Gestadydral 5 zeigt die folgende Darstellung in Abb. 2.

Zur klinischen Prüfung von Gestadydral 5 wurden aus dem Patientengut der Univ.-Frauenklinik Homburg zuverlässig erscheinende Probandinnen ausgewählt, die exakt Basaltemperaturkurven zu führen und mit diesen in regelmäßigen Abständen in der Sprechstunde zu erscheinen hatten. Dabei erfolgten eingehende

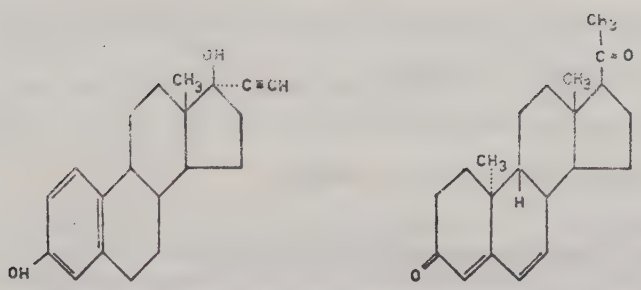

Abb. 1: Vereinfachte Strukturformel der getesteten Substanz Gestadydral 5.

Östrogenkomponente: 17α-Äthinylöstradiol

Gestagenkomponente: Duphaston (6-dehydroretroprogesteron)

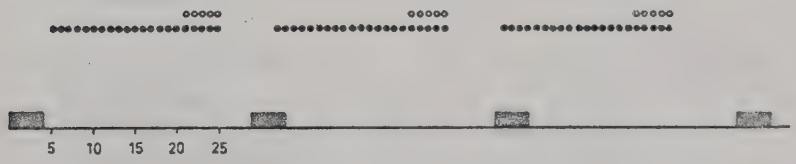

Abb. 2: Modus der Zweiphasentherapie.

Befragungen über Verträglichkeit oder etwaige Nebenwirkungen des verabreichten Präparates.
Neben laufenden Kontrolluntersuchungen wurden Vaginalabstriche sowie Endometriumsbiopsien gewonnen.

Über die Zusammensetzung des Patientengutes sowie über die exakte Indikationsstellung geben die nachfolgenden Tabellen I und II Aufschluß.

Anzahl und Zeitpunkt der vaginalzytologischen und histologischen Untersuchungen unter der Behandlung gibt die Tabelle III wieder.

Tabelle I: Die Indikationsgebiete der Zweiphasentherapie bei einem Kollektiv von 142 Frauen mit 687 behandelten Zyklen.

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen		Durchschnittsalter der Pat.
I. Kontrazeption	62		30,8
II. Zyklusanomalien	58		29,7
1. sekundäre Amenorrhoe		16	
2. Oligomenorrhoe		10	
3. Polymenorrhoe		11	
4. Prämenstruelle Vorblutung		3	
5. Funktionelle Blutungen		10	
6. Hypermenorrhoe		4	
7. Ovulationsblutungen		3	
8. Hypomenorrhoe		1	
III. Endometriose	2		32
IV. Funktionelle Sterilität	14		30,6
V. Funktionelle Dysmenorrhoe	6		22,3

Tabelle II: Indikationsgebiete und Altersverteilung eines Kollektivs von 142 Frauen mit Zweiphasentherapie.

Alter	Kontrazeption	Zyklusanomalien	Endometriose	funktionelle Sterilität	funktionelle Dysmenorrhoe
15 - 19	1	6	-	-	-
20 - 24	6	9	-	1	5
25 - 29	21	15	-	6	1
30 - 34	14	13	2	3	-
35 - 39	15	9	-	3	-
40 - 44	5	4	-	1	-
45 - 49	-	2	-	-	-
Gesamtzahl	62	58	2	14	6

Tabelle III: Anzahl und Zeitpunkt der zytologischen und histologischen Untersuchungen unter Zweiphasentherapie.

Zyklustag	zytologische Untersuchungen	histologische Untersuchungen
1. - 4.	-	-
5. - 9.	6	2
10. - 14.	19	-
15. - 19.	6	1
20. - 24.	21	8
über 25.	29	22
zus.	81	33

IV. Ergebnisse

Therapeutischer Effekt

Den größten Anteil bei unserem Kollektiv von 142 Frauen bildeten Patientinnen, die mit dem Wunsch nach einem oral wirksamen Kontrazeptivum in unsere Sprechstunde kamen.

In diesen 142 Fällen traten 4 Schwangerschaften auf und zwar bei einer Patientin im Verlauf des 2. Behandlungszyklus, bei zwei anderen Patientinnen im 5. Behandlungszyklus und bei einer weiteren Patientin im 9. Behandlungszyklus.

Geht man von der Gesamtzahl der behandelten 142 Frauen aus, so ergibt sich eine Versagerquote von 2,82 %. Das entspricht einem Pearl's Index von 7.0, wobei der genannte Index die Schwangerschaftsrate in 100 Frauenjahren, das sind 1.200 Zyklen, angibt.

58 Frauen wurden wegen verschiedener Zyklusanomalien behandelt. Von den 25 Patientinnen, über die durch ausreichende Kontrolle eine exakte Aussage gemacht werden kann, zeigten 17 Frauen, also über zwei Drittel, einen eindeutigen The-

rapieerfolg. Die größte Indikationsgruppe bei den Zyklusanomalien machte die der sekundären Amenorrhoe aus.
Bei diesem Patientengut handelte es sich um Frauen, bei denen die Menstruationsblutung bis zu 4 Jahren ausgeblieben war. Von den sieben auswertbaren Fällen konnte bei drei Patientinnen ein Erfolg verzeichnet werden; bei vier Frauen blieb die Amenorrhoe bestehen.
Ein besserer Effekt wurde bei der Behandlung der Oligomenorrhoe erzielt. In fünf von sieben auswertbaren Fällen stellten sich in normalen Abständen Regelblutungen ein.
Hierbei muß betont werden, daß in der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Gestadydral 5 nur solche Fälle als Erfolge verbucht wurden, in denen auch nach Absetzen des Testpräparates der Erfolg anhielt. Eine vollständige Zyklusnormalisierung zeigte sich bei den vier Frauen mit ausreichender Kontrolle aus dem Indikationsgebiet der Polymenorrhoe (Tabelle IV).

Die Indikationsgebiete Dauerblutung, Hypermenorrhoe und Ovulationsblutung ergaben je einen Fall mit Therapieerfolg.
Bei der Hyperplasie konnte bei zwei von drei überprüfbaren Fällen ein Erfolg verzeichnet werden.

Vierzehn Frauen wurden wegen funktioneller Sterilität behandelt. Bei vier auswertbaren Fällen trat nach Absetzen der Therapie eine Gravidität ein. In zwei weiteren Fällen kam es zu Ovulationen, wie an den biphasischen Basaltemperaturkurvenverläufen festgestellt werden konnte.

Eine recht gute Wirksamkeit zeigte das Testpräparat auch bei den Frauen, die mit dysmenorrhoischen Beschwerden zur Behandlung kamen. In vier von fünf der Auswertung zugänglichen Fällen waren die Menstruationsbeschwerden unter der Behandlung verschwunden.

Tabelle IV: Therapieerfolge bei Anwendung der Zweiphasentherapie.

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen	Zahl der Frauen mit ausreichender Kontrolle des Therapieerfolges	Therapieerfolg positiv	Therapieerfolg negativ
Kontrazeption	62	62	58	4
Zyklusanomalien	58	25	17	8
sekundäre Amenorrhoe	16	7	3	4
Oligomenorrhoe	10	7	5	2
Polymenorrhoe	11	4	4	-
prämenstruelle Vorblutung	3	-	-	-
Hyperplasie	7	3	2	1
Dauerblutung	3	1	1	-
Hypermenorrhoe	4	2	1	1

Forts. Seite 18

Forts. Tabelle IV

Indikationen	Zahl der behandelten Frauen	Zahl der Frauen mit ausreichender Kontrolle des Therapieerfolges	Therapieerfolg positiv	Therapieerfolg negativ
Ovulationsblutung	3	1	1	-
Hypomenorrhoe	1	-	-	-
Funktionelle Sterilität	14	4	Ovulationen 2 Gravidität 1	1
Dysmenorrhoe	6	5	4	1
Endometriose	2	1	1	-

Nebenerscheinungen

Unter Vermeidung von Suggestivfragen wurden allgemeine Nebenwirkungen registriert. Über die Häufigkeit der angegebenen Nebenerscheinungen gibt die Tabelle V Auskunft.

Am auffälligsten waren an Nebenerscheinungen Magen-Darm-Symptome bei 29,58 % der Patientinnen.

Eine weitere auffallende Nebenwirkung bestand in den bei 13,38 % der behandelten Frauen aufgetretenen Kopfschmerzen.

Bei 25 Frauen, das sind 17,61 % der insgesamt behandelten Patientinnen, mußte das Präparat wegen subjektiver Unverträglichkeit abgesetzt werden.

Tabelle V: Die Häufigkeit der allgemeinen Nebenerscheinungen unter Zweiphasentherapie.

Nebenerscheinungen	Zweiphasentherapie bei 142 Patientinnen		Zweiphasentherapie in 687 Zyklen	
Magen-Darm-Symptome	42	29,58 %	61	8,88 %
Mastodynie	2	1,41 %	2	0,29 %
Schwindel	2	1,41 %	6	0,87 %
Kopfschmerzen	19	13,38 %	24	3,48 %
Depressionen	2	1,41 %	2	0,29 %
Kollapszustände	4	2,82 %	4	0,58 %
Müdigkeit	5	3,51 %	8	1,16 %
Fluor	9	6,13 %	17	2,48 %
Juckreiz	1	0,7 %	1	0,15 %
Allergie	8	5,63 %	9	1,31 %
Chloasma uterinum	1	0,7 %	1	0,15 %
Gewicht Zunahme	8	5,63 %		
Gewicht Abnahme	3	2,08 %		
Libido Zunahme	-	-		
Libido Abnahme	1	0,7 %		
Absetzen des Präparates wegen Unverträglichkeit	25	17,61 %		

Basaltemperatur

Zur Beurteilung der Basaltemperatur standen 419 exakt durchgemessene Zyklen zur Verfügung.
Wie aus der Tabelle VI hervorgeht, wurden die Basaltemperaturkurvenverläufe in vier verschiedene Gruppen eingeteilt:

1. biphasischer Verlauf
2. allmählich ansteigende Temperaturkurve
3. monophasisch hyperthermer Verlauf
4. monophasisch hypothermer Verlauf

Blutungsgeschehen

Die menstruationsartige Entzugsblutung trat in den meisten Fällen drei bis fünf Tage nach Therapieabschluß auf, wie die Abbildung 3 zeigt.

Auch die Dauer der Abbruchblutungen hielt sich mit vornehmlich drei bis sechs Tagen Dauer in physiologischen Grenzen, wie die Abbildung 4 zeigt.

Tabelle VI: Verhalten des Basaltemperaturverlaufes unter Zweiphasentherapie bei 419 Zyklen

Zahl der durchgemessenen Zyklen	Verhalten des Basaltemperaturverlaufes			
	biphasisch	allmähliche Hyperthermie	monophasisch hypertherm	monophasisch hypotherm
419	10	14	36	359
	(2,39 %)	(3,34 %)	(8,59 %)	(85,7 %)

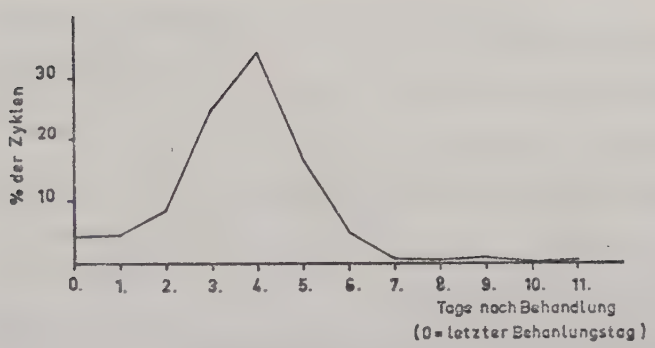

Abb. 3: Zeitpunkt der Entzugsblutungen nach Absetzen der Zweiphasentherapie mit Gestadydral 5.

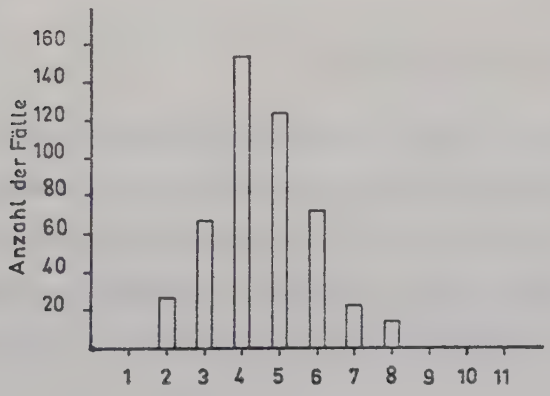

Abb. 4: Dauer der Abbruchblutungen nach Zweiphasentherapie mit Gestadydral 5.

In einem erheblichen Prozentsatz der Fälle traten unter der Behandlung mit Gestadydral 5 unphysiologische Zyklusveränderungen auf. So kam es bei 8,45 % der Frauen zu Durchbruchsblutungen, bei 16,2 % zu "Spotting's", bei 6,34 % zu einer sekundären Amenorrhoe und bei 7,75 % zu "silent menstruations" (siehe Tab. VII).
Die Verteilung der Durchbruchsblutungen sowie der "Spottings" auf die einzelnen Zyklustage zeigen die Abbildungen 5 und 6, wobei deutlich wird, daß eine gewisse Häufung gegen Ende der Tabletteneinnahme zu verzeichnen ist.

Verhalten der Vaginalzytologie

Zu Beginn der Therapie sahen wir bei den zytologischen Untersuchungen eine mäßige Östrogenwirkung. Am 8. Behandlungstag war die Östrogenwirkung bereits gut sichtbar, um im Verlauf der weiteren Behandlung immer ausgeprägter zu werden. Eine sehr gute Östrogenwirkung zeigte sich am 15. Behandlungstag.
Zum Ende der Behandlung sowie unmittelbar nach der Therapie zeichneten sich sowohl ein sehr guter Östrogeneffekt als auch

Tabelle VII: Die Veränderungen im Zyklusverlauf unter Zweiphasentherapie.

Nebenwirkungen	bei 142 Patientinnen		in 687 Zyklen	
Durchbruchsblutung	12	8,45 %	14	2,04 %
Spotting	23	16,2 %	36	5,24 %
sekundäre Amenorrhoe	9	6,34 %	11	1,6 %
silent menstruation	11	7,75 %	12	1,75 %

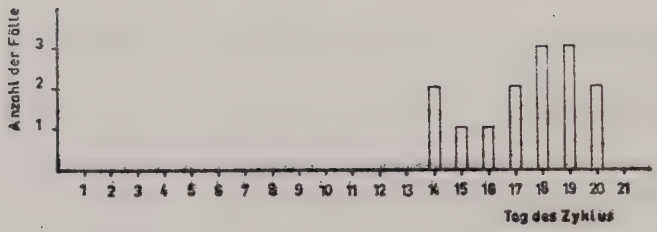

Abb. 5: Zeitpunkt der beobachteten Durchbruchsblutungen unter Zweiphasentherapie mit Gestadydral 5.

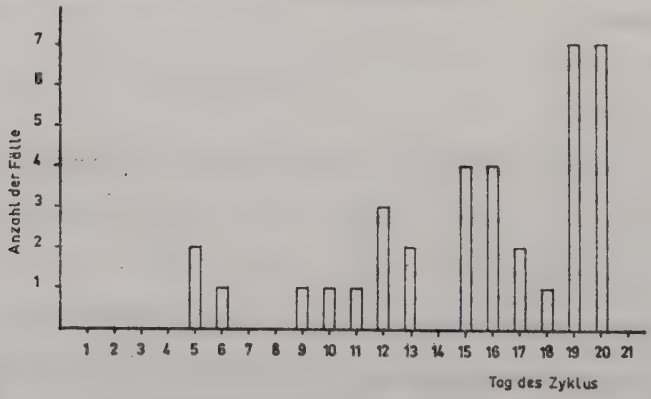

Abb. 6: Zeitpunkt der beobachteten "Spotting's" unter Zweiphasentherapie mit Gestadydral 5.

eine ausgezeichnete Progesteronwirkung ab.

Anzeichen für androgene Wirkungen des Testpräparates auf die Vaginalzytologie fanden sich in keinem der untersuchten Vaginalsmears. Regressive oder dysplastische Zellveränderungen zeigten sich nicht.

Wirkung auf das Endometrium

Bei den 33 Endometriumbiopsien fanden sich unterschiedliche Grade der Proliferation. Eine sekretorische Umwandlung konnte nur vereinzelt und dann auch nur angedeutet festgestellt werden. Im wesentlichen wurden funktionslose Endometrien gefunden.

V. Diskussion

Im Gegensatz zur Einphasenmethode der Ovulationshemmung, die bei einem Pearl's Index unter 1,0 einen ausreichenden kontrazeptiven Schutz bietet, wird bei der Anwendung der Zweiphasenmethode relativ häufig über Versager berichtet (HALLER (11), HEINEN (16), MEARS (18)). Zumindest wurden für die ursprüngliche Form der Zweiphasentherapie Pearl's Indices von 1,5 und darüber angegeben. Als Grund für die relativ häufigen Versager muß eine ungenügende Hemmung der Gonadotropinausschüttung angesehen werden. Die einmalige Verabreichung von 0,075 mg Äthinylöstradiol zu dem Zeitpunkt einer eventuell zu erwartenden Durchbruchsovulation reicht zur erforderlichen Gonadotropinhemmung nicht aus. Nachdem HEINEN (14) in einer vergleichenden Studie über verschiedene Östrogendosierungen zeigen konnte, daß auch 0,08 mg Äthinylöstradiol zur Ovulationshemmung unzureichend sind, dagegen 0,1 mg Äthinylöstradiol einen verstärkten kontrazeptiven Effekt bewirken, muß heute für Ovulationshemmer der Zweiphasenmethode in ihrer primären

Konzeption gefordert werden, daß mindestens 0,1 mg Äthinylöstradiol bzw. 0,15 mg Mestranol verabfolgt werden (HEINEN (14), HEINEN (16)). Will man allerdings auf Grund von eventuell zu befürchtenden Nebenwirkungen oder Kontraindikationen eine derart hohe Östrogendosis vermeiden, auf der anderen Seite die Zweiphasenmethode jedoch beibehalten, so müssen, wie eingangs erwähnt, gewisse Modifikationen vorgenommen werden. Ein ausreichender kontrazeptiver Effekt läßt sich einmal durch Erweiterung der Gestagenphase zu Lasten der reinen Östrogenverabreichung erzielen oder aber durch Gabe von relativ kleinen Gestagendosen bereits in der ersten Behandlungsphase (PEETERS (19), RINDT (26)).

In der vorliegenden Arbeit wird die mangelhafte ovulationshemmende Wirkung von Gestadydral 5 durch das Auftreten von typischen biphasischen Zyklen unterstrichen. In diesem Zusammenhang muß außerdem berücksichtigt werden, daß sich auch unter den Verläufen "allmähliche Hyperthermie" und "monophasische Hyperthermie" ovulatorische Zyklen verbergen können. Vergleicht man dieses Verhalten der Basaltemperaturkurven mit der Anzahl der eingetretenen Schwangerschaften, so ergibt sich eine gewisse Diskrepanz. Neben dem sicherlich zutreffenden Argument,

daß auf Grund der Kohabitationsfrequenz nicht jeder biphasische Zyklus zu einer Schwangerschaft führen muß, kann es durch die kontinuierliche Verabreichung von Äthinylöstradiol zu Veränderungen der Tubenmotilität und -sekretion kommen, die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden. Zum andern muß berücksichtigt werden, daß das Endometrium unter der Therapie mit Ovulationshemmer nur beschränkt zur Aufnahme eines befruchteten Eies in der Lage ist, wie die Endometriumsbiopsien verdeutlichen.

Wirkungen auf den Zervixfaktor im Sinne eines kontrazeptiven Effektes sind unter dieser Therapieform allerdings nicht zu erwarten, da der Östrogeneinfluß eher eine Begünstigung der Spermapenetration und -ascension zur Folge hat.

Neben dieser rein physiko-chemischen Begünstigung sind andererseits noch nicht näher bekannte Einflüsse auf die biochemische Zusammensetzung der Sekrete des weiblichen Genitaltraktes und zwar im Sinne von Reifungsvorgängen an Sperma und Eizellen zu diskutieren.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß Gestadydral 5

—-

zur Kontrazeption nicht empfohlen werden kann.

Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit bei Zyklusanomalien zeigt sich eine relativ hohe Erfolgsquote. Diese allein rechtfertigt jedoch den therapeutischen Einsatz nicht, da in einem hohen Prozentsatz mit allgemeinen Nebenwirkungen gerechnet werden muß. Als zuverlässiger Parameter für allgemeine Nebenwirkungen und Blutungsstörungen unter Therapie, die im vorliegenden Fall zwar nicht besonders häufig waren, ist "das Absetzen wegen Unverträglichkeit" anzusehen, während die prozentualen Angaben für die einzelnen Symptome je nach Bewertung von Untersucher zu Untersucher schwanken können.

Bei der Behandlung mit Ovulationshemmer wird immer wieder eine kanzerogene bzw. kokanzerogene Wirkung diskutiert (GALL (4), BUTLER (2)). Bei der vorliegenden Untersuchungsstudie wurden keine derartigen Veränderungen im Vaginalabstrich festgestellt, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß eine durchschnittliche Exposition von knapp 5 Zyklen für den Ausschluß einer kanzerogenen bzw. kokanzerogenen Wirkung nicht ausreicht.

VI. Zusammenfassung

Eine neue ovulationshemmende Substanz aus der Reihe der Zweiphasenpräparate, GESTADYDRAL 5 (16 Tbl. zu 75 µg Äthinylöstradiol, 5 Tbl. zu 5 mg Duphaston + 75 µg Äthinylöstradiol), zyklisch verabfolgt vom 5. bis 25. Zyklustag an 142 Frauen in 687 Behandlungszyklen sollte in dieser Arbeit auf ihre klinische Wirksamkeit sowie auf Nebenwirkungen untersucht werden. Des weiteren sollten klinisch-experimentelle Untersuchungen die Wirkung auf die Basaltemperatur, das Vaginalepithel und das Endometrium analysieren.

Der Konzeptionsschutz war bei dem vorliegenden Untersuchungsgut bei einem Pearl's Index von 7 ungenügend.
In der Behandlung bestimmter Zyklusanomalien zeigte sich bei 68 % der Frauen ein Therapieerfolg.
An Nebenwirkungen traten in erster Linie Magen-Darm-Symptome (in 8,88 % der Zyklen) und Kopfschmerzen (in 3,48 % der Zyklen) auf. Bei 17,61 % der Frauen mußte

Gestadydral 5 wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden.

Der Basaltemperaturkurvenverlauf war in 85,7 % der Zyklen monophasisch-hypotherm und in 2,39 % biphasisch, also ovulatorisch.

Unter den Veränderungen im Zyklusgeschehen standen die Spottingblutungen im Vordergrund; außerdem traten aber auch Durchbruchsblutungen, sekundäre Amenorrhoen und "silent menstruations" in einem erheblichen Prozentsatz auf.

Die vaginalzytologischen Befunde zeigten zum Ende der Therapie durchweg eine gute Östrogen- und Progesteronwirkung.

Histologisch fand sich zum Ende der Behandlung ein unterschiedlich proliferierendes Endometrium mit funktionslosen Drüsen.

VII. Literaturverzeichnis

1. BICKENBACH, W.; PAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68: 153 (1944).

2. BUTLER, C.M.; BISHOP, P.M.F.; HILL, H.: Cervical smears and oral contraception. Lancet 1968: 1345.

3. DÖRING, G.K.: Differenzierter Einsatz von Ovulationshemmern. Dtsch. Ärztebl. 67: 1360-1362 (1970).

4. GALL, S.A.; BOURGEOIS, C.H.; MAGUIRE, A.: The morphologic effects of oral contraceptive agents on the cervix. J. Amer. Med. Ass. 207: 2243-2247 (1969).

5. GOLDZIEHER, J.W.; MOSES, L.E.; ELLIS, U.L.T.: Study of norethindrone in contraception. J. Amer. Med. Ass. 180: 359 (1962).

6. GOLDZIEHER, J.W.; LIVINGSTON jr., N.B.; MARTINEZ-MANAUTOU, J.; MOSES, L.E.: The use of sequential estrogen

and progestin to inhibit fertility.
Exc. Med. Int. Congr. Ser. 27:
325 (1963).

7. GOLDZIEHER, J.W.; BECERRA, C.; GUAL, C.; LIVINGSTON jr., N.B.; MAQUEO, M.; MOSES, L.E.; TIETZE, C.: New orale contraceptive. Sequential estrogen and progestin.
Amer. J. Obstet. Gynec. 90: 404 (1964).

8. GOLDZIEHER, J.W.; MARTINEZ-MANAUTOU, J.; LIVINGSTON jr., N.B.; MOSES, L.E.; RICE-WRAY, E.: Die Zweiphasenbehandlung mit ovulationshemmender Östrogen-Gestagen-Kombination.
Fortschr. Med. 82: 739 (1964).

9. GOLDZIEHER, J.W.; MAAS, J.M.; HINES, D.C.: Seven years of clinical experience with a sequential oral contraceptive.
Int. J. Fertil. 13: 399-404 (1968).

10. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers.
Münch. med. Wschr. 68: 1577-1578 (1921).

11. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

12. HEINEN, G.: Klinische Grundlagen der hormonalen Ovulationshemmung.
Med. Welt 9: 419-426 (1965/I).

13. HEINEN, G.: Über "Ovulationshemmer".
Hippokrates 38: 53-60 (1967).

14. HEINEN, G.: Klinische Erfahrungen in der hormonalen Ovulationshemmung mit der Sequentialmethode unter Verwendung von Chlormadinonacetat und Mestranol in verschiedenen Dosierungen.
Med. Welt 44: 2420-2426 (1969).

15. HEINEN, G.: Die differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequentialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung.
Prakt. Arzt 7: 1159-1166 (1970).

16. HEINEN, G.: Neue Aspekte in der medikamentösen Antikonzeption.
Prakt. Arzt 7: 786-796 (1970).

17. McBRIDE, W.G.: Eine Serienmethode zur Ovulationshemmung unter Anwendung von Äthinylöstradiol.
Arneim.-Forsch. (Drug Res.) 19: 1271-1273 (1969).

18. MEARS, E.: Ovulation inhibitors: Large-Scale clinical trials.
Int. J. Fertil. 9: 1-9 (1964).

19. PEETERS. F.: Modifikation der Zweiphasenmethode zur Ovulationshemmung.
Ärztl. Praxis 21: 2794 (1969).

20. PINCUS, G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals.
Acta Endocr. 28: 18-35 (1956).

21. PINCUS, G.; GARCIA, C.R.; ROCK, J.; PANAGNA, M.; PENDELTON, A.; LARAQUE, F.; NICOLAS, R.; BORNO, R.; PEAU, V.: Effectiveness of an oral contraceptive.
Science 130: 81 (1959).

22. POLLER, L.; THOMSON, J.M.: Sequential oral contraception and clotting factor.
Brit. Med. J. 1969/II: 5660, 5822-5823.

23. POTTS, D.M.; SWYER, G.I.M.: Effectiveness and risks of birth-control methods.
Brit. Med. Bull. 26: 26-32 (1970).

24. RICE-WRAY, E.; PENA, A.; MAQUEO, M.: A new sequential oral contraceptive.
Int. J. Fertil. 13: 453-459 (1968).

25. RICHTER, R.H.H.; SCHREINER, W.E.: Die temporäre hormonale Sterilisierung der Frau und ihre Problematik.
Ther. Umschau 20: 489-499 (1963).

26. RINDT, W.; HEINEN, G.; EDELMANN, H.; BUCHMANN, S.; AUGUSTIN, M.; HIRSCH, M.: Hormonale Kontrazeption mit Zweiphasenpräparaten neueren Typs.
Schweiz. Med. Wschr. (im Druck).

27. SCHMIDT, H.; LANGNER, A.; KAISER, R.: Zyklusgerechte Zweiphasenbehandlung.
Münch. Med. Wschr. 112: 1903 (1970).

28. SPAIN, W.T.: Systemic effects of a sequential regimen.
Int. J. Fertil. 13: 431-435 (1968).

29. SPELLACY, W.N.; BUTTI, W.C.; BENDEL, R.P.: Insulin and glucose studies after one year of treatment with a neutral type oral contraceptive.
Obstet. Gynec. 33: 800-804 (1969).

30. TENHAEFF, D.: Gezielter Einsatz von Ovulationshemmern.
Ärztl. Praxis 23: 3351-3357 (1971).

31. WAMSTEKER, E.F.: Clinical and laboratory experience with a modified low dosage sequential oral contraceptive.
Int. J. Fertil. 13: 436-443 (1968).

Lebenslauf

Am 17. 12. 1941 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Werner Borggräfe und seiner Ehefrau Alma, geb. Stegmann, in Schwerte a.d. Ruhr geboren.

1948 wurde ich eingeschult und besuchte ab 1957 das Friedrich-Bährens-Gymnasium in Schwerte, wo ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.
Anschließend nahm ich das Medizinstudium an der Universität in Köln auf und bestand dort im Herbst 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Nach einem weiteren Semester setzte ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg-Saar fort. Das Sommersemester 1964 absolvierte ich in Fribourg/Schweiz.
Am 8.4.1968 legte ich in Homburg-Saar die ärztliche Vorprüfung ab.
Das medizinische Staatsexamen beendete ich am 11. November 1968 an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg-Saar.

Im Anschluß an das Staatsexamen war ich bis zum 1.7.1971 als Medizinalassistent und Assistenzarzt am St. Josefs-Hospital

Forts. Lebenslauf

in Hagen/Westfalen beschäftigt. Zwischenzeitlich leistete ich nach meiner ärztlichen Approbation, die ich zum 2.1.1970 erhielt, eine dreimonatige Wehrübung ab. Vom 1.7. bis 30.9.1971 arbeitete ich in der Pädiatrischen Abteilung des Franziskus-Hospitals in Ahlen/Westfalen.
Seitdem bin ich als Praxisvertreter tätig und strebe die Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin an.

Für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik danke ich Herrn Professor Dr. H. Limburg.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung bei der Erstellung der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. W. Rindt sowie Herrn Professor Dr. G. Heinen.